

## Bölüm 16

# DİYABETİK NEFROPATİ

Alı GÜREL<sup>1</sup>

**Tanım:** Diyabet (DM) günümüzde dünyanın önde gelen epidemilerinden birisi olup, son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olgularında da en önemli mortalite nedeni olduğu bilinmektedir. DM'un glomerül damarsal yapısına uzun süreli etkileri nedeniyle diyabetik nefropati (DN) oluşur. Tip 1 DM olgularının tip 2'lere göre SDBY'ne daha erken ilerlediği görülmüştür (1).

**İnsidans:** Genetik varyasyonlar, yaşam tarzı, beslenme ve ko-morbiditeler gibi farklı nedenler DN prevalansı üzerinde etkili olur. Asya kökenli olgular, batılı DM olgularına göre DN'ye daha yatkındırlar (2,3). Uluslar arası Diyabet Federasyonu 2015 yılında dünyadaki 20- 79 yaş arası popülasyonda DM prevalansının %8.8 olup 440 milyon insanı etkilediğini ve 2035'de bu sayının 550 milyona yükseleceğini öngörmektedir (4,5).

DM'un en önemli klinik özellikleri kronik doku komplikasyonlarıyla ilişkilidir. Organ hasarını başlatan en önemli nedensel etmenler hipergliseminin süre ve ciddiyetidir. DM nedenli renal hasarlanmanın derecesini en iyi proteinüri ve glomerüler filtrasyon hızı (GFH) yansıtır. DM'un başlangıcı sonrasındaki 10- 20 yılda DN'nin ortalama yıllık insidansı %3 gibi yüksek düzeyde görülür. Böbrek, göz ve sinir dokularındaki küçük damarların etkilenmesi 15 yılı almaktadır. Tüm DM olgularının %20- 40'undan fazlasında kronik böbrek hastalığı (KBH) gelişmesi beklenmekteyken, DM'un başlangıcından sonraki 20- 25 yıl içinde böbrek hasarlanması bulgusu olmayan olgularda sonraki yıllarda major renal komplikasyon gelişme olasılığıysa yıllık %1 gibi göreceli düşük düzeyde beklenmektedir (6).

**Patofizyoloji:** DN 3-6 aylık arayla en az 2 kez saptanmış sebat eden albuminüri, GFH'de azalma eğilimi ve artmış arteriyel kan basıncıyla karakterize bir sendromdur. DN patogenezinde gözlenen net tutulum örneği; hiperglisemi, glomerül bazal membran kalınlaşması, glomerüler hiperfiltrasyon, bozulmuş endotel bü-

<sup>1</sup> Doç.Dr.,Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, draligurel@gmail.com

0.7 g/ kg/ gün düzeyinde protein kısıtlı diyetin malnutrisyona yol açmamasına dikkat edilmelidir. Hayvan deneylerinde çok düşük proteinli beslenme mTORC1 aktivitesini azaltarak otofajiyi düzeltmekte ve böylelikle tübülointerstisyel hasarı düzeltmektedir (35). Tuzdan fakir besin de DN olguları için önerilmektedir. Tuzdan zengin beslenme ve idrarda protein atılımının tip 2 DM olgularında yıllık kreatinin klerensi düşüğüyle ilişkisi bilinmektedir.

**İlerleyici DN için potansiyel biyobelirteçler:** Tablo 3'de belirtilmiştir.

**Tablo 3: DN için potansiyel biyobelirteçler(13,36)**

<b>Dolaşımdaki belirteçler</b>	Solubl TNF alfa reseptörleri, TNF alfa, solubl Fas ligand, FGF 23, TGF beta, kemik morfojenik protein 7, enflamasyon belirteçleri (CRP, fibrinojen, serum amiloid A proteini, IL-6, IL-10, ICAM 1), beta eser protein (beta TP), microRNA-130b (miR-130b)
<b>Üriner belirteçler</b>	Kollajen IV, konnektif doku büyüme faktörü, ACE 2, anjiyotensinojen, filtre olan üriner proteinler (transferin, seruloplazmin), NGAL, HAV selüler reseptör 1 (KIM 1), protein O-GlcNAcase, IgG2, IgA

## **KAYNAKLAR**

1. Nazar CMJ. **Diabetic nephropathy; principles of diagnosis and treatment of diabetic kidney disease.** J Nephropharmacol. 2014; 3(1): 15–20.
2. Randhawa G. Developing culturally competent renal services in the United Kingdom: tackling in equalities in health. TransplantProc 2003; 35: 21-23.
3. American Diabetes Association. Position statement: diabetic nephropathy. DiabetesCare 1999; 22(Suppl 1): 66-69.
4. International DiabetesFederation IDF Diabetes Atlas. International DiabetesFederation. 2015; 7ed, Brussels, Belgium.
5. Andersen AR, Christiansen JS, Andersen JK, et al. Diabetic nephropathy in type 1 (insulin-dependent) diabetes: an epidemiological study. Diabetologia. 1983;25:496–501.
6. Sulaiman MK. Diabetic nephropathy: recent advances in pathophysiology and challenges in dietary management. DiabetolMetabSyndr (2019) 11:17.
7. Rudberg S, Osterby R. Diabetic glomerulopathy in young IDDM patients: preventive and diagnostic aspects. HormRes 1998; 50(Suppl 1): 17-22.
8. Ballantyne FC, Gibbons J, O-Reilly DS. Urine albumin should replace total protein for the assessment of glomerular proteinuria. AnnClinBiochem. 1993;30(1):101–103.
9. Kim SS, Song SH, Kim IJ, et al. Nonalbuminuric proteinuria as a biomarker for tubular damage in early development of nephropathy with type 2 diabetic patients. DiabetesMetabResRev. 2014;30:736–741.
10. Vitova L, Tuma Z, Moravec J, et al. Early urinary biomarkers of diabetic nephropathy in type 1

- diabetes mellitus show involvement of kallikrein-kinin system. *BMC Nephrol.* 2017;18(1):112.
11. Tervaert TW, Mooyaart AL, Amann K, et al. Pathologic classification of diabetic nephropathy. *J AmSocNephrol.* 2014;21(4):556–563.
  12. Gheith O, Farouk N, Nampoory N, et al. Diabetic kidney disease: world wide difference of prevalence and risk factors. *J Nephropharmacol.* 2016;5(1):49–56.
  13. ThomasvMC, Brownlee M, Susztak K et al. Diabetic kidney disease. *Nat. Rev. Dis. Primers* article number: 15018; doi:10.1038/nrdp.2015.18; published online 30 July 2015.
  14. Mogensen CE. The natural history of type 2 diabetic nephropathy. *Am J KidneyDis.* 2001;37:2–6.
  15. Klemens R, Angela G, Sabine H, et al. Diabetic nephropathy in 27,805 children, adolescents, and adults with type 1 diabetes: effect of diabetes duration, A1C, hypertension, dyslipidemia, diabetes onset and sex. *DiabetesCare.* 2007;30:2523–2528.
  16. Eberhard R. Diabetic nephropathy. *Saudi J KidneyDisTransplant.* 2006;17:481–490.
  17. Ni WJ, Tang LQ, Wei W. Research progress in signaling pathway in diabetic nephropathy. *DiabetesMetabResRev.* 2015;31(3):221–233.
  18. Kawanami D, Matoba K, Utsunomiya K. Signaling pathways in diabetic nephropathy. *Histol-Histopathol.* 2016;31(10):1059–1067.
  19. Caramori ML, Fioretto P, Mauer M. The need for early predictors of diabetic nephropathy risk: is albumin excretion rate sufficient? *Diabetes.* 2000;49:1399–1408.
  20. Parving HH, Oenboll B, Syendsen PA, et al. Early detection of patients at risk of developing diabetic nephropathy: a longitudinal study of urinary albumin excretion. *ActaEndocrinol (Copenh).* 1982;100:550–555.
  21. Viberti GC, Hill RD, Jarrett RJ, et al. Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet.* 1982;1:1430–1432.
  22. deBoer IH, Afkarian M, Rue TC, et al. Renal outcomes in patients with type 1 diabetes and macroalbuminuria. *J AmSocNephrol.* 2014;25:2342–5230.
  23. Hovind P, Tarnow L, Rossing P, et al. Predictors for the developmental of microalbuminuria andmacroalbuminuria in patients with type 1 diabetes: inception cohort study. *BMJ.* 2004;328(7448):1105–1108.
  24. Retnakaran R, Cull CA, Thorne KI, et al. Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes: UK prospective diabetes study 74. *Diabetes.* 2006;55:1832–1839.
  25. Pavkov ME, Knowler WC, Bennett PH, et al. Increasing incidence of proteinuria and declining incidence of end-stage renal disease in diabetic Pima Indians. *KidneyInt.* 2006;70:1840–1846.
  26. TEMD diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu-2019, Güncellenmiş 12. Baskı: Ankara: Miki matbaacılık; 149-152.
  27. National Institute for Health and Clinical Excellence [NICE]. The management of type 2 diabetes: NICE clinical guideline 66 [Internet]. 2008 May [cited 2011 Nov 10]. Available from: <http://www.nice.org.uk/nicedia/pdf/CG66NICEGuideline.pdf>.
  28. Arıcı M, Birdane A, Güler K, et al. Türk hipertansiyon uzlaşı raporu. *Türk KardiyolDern Arş - ArchTurkSocCardiol* 2015;43(4):402–409.
  29. DeFronzo R. Diabetic nephropathy: etiologic and therapeutic considerations. *DiabetesRev* 1995; 3: 510-564.
  30. Barkins GI, Weir MR, Secic M, et al. Differentiale ffects of calcium antagonist subclasses on markers for nephropathy progression. *KidneyInt* 2004; 65: 1991-2002.
  31. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685-689.
  32. O'Neill WM Jr, Wallin JD, Walker PD. Hematuria and red cell casts in typical diabetic nephropathy. *Am J Med* 1983; 74: 389-395.
  33. Wolf G, Sharma K (2015). Pathogenesis, clinical manifestations, and natural history of Diabetic Nephropathy. In R.J. Johnson, J. Feehally, J. Floege (Eds.), *Comprehensive Clinical Nephrology* (5th ed.,pp 354-371). Philadelphia:ElsevierSaunders.

34. Bolton WK, Cattran DC, Williams ME, et al. Randomized trial of an inhibitor of formation of advanced glycation endproducts in diabetic nephropathy. *Am J Nephrol* 2004; 24: 32-40.
35. Kitada M, Ogura Y, Monno I, et al. A low-protein diet for diabetic kidney disease: its effect and molecular mechanism, an approach from animal studies. *Nutrients*. 2018;10(5):544.
36. Motawi TK, Shehata NI, ElNokeety MM, et al. Potential serum biomarkers for early detection of diabetic nephropathy. *DiabetesResClinPract*. 2018;136:150-158.